



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: Un nuevo tratamiento para la fibrosis quística**

Autor: Sonia González Iglesias

D.N.I.: 51105895X

Tutor: Amparo Ibañez

Convocatoria: Junio

## Tabla de contenido

<b>Resumen .....</b>	<b>1</b>
<b>Introducción y antecedentes .....</b>	<b>2</b>
La proteína CFTR.....	2
Mutaciones de la proteína CFTR .....	3
Manifestaciones clínicas .....	6
Diagnóstico.....	8
Tratamiento .....	10
<b>Objetivos .....</b>	<b>12</b>
<b>Metodología.....</b>	<b>12</b>
<b>Resultados y discusión .....</b>	<b>12</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>16</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>16</b>

## RESUMEN

---

La fibrosis quística es una enfermedad genética con una elevada incidencia en la población aunque su frecuencia es variable según zonas geográficas. La causa de la enfermedad es la mutación en el gen de la proteína CFTR, la cual constituye un canal transmembrana de cloro que está presente en la membrana apical de las glándulas secretoras.

La afectación de este canal provoca una alteración en el transporte de electrolitos, fundamentalmente el cloro. Esta alteración produce en última instancia la formación de moco viscoso y difícil de eliminar. El moco acumulado provoca manifestaciones respiratorias principalmente como la obstrucción del árbol bronquial y favorece las infecciones respiratorias. Además se producen manifestaciones gastrointestinales debido a una afectación de la función del páncreas exocrino ya que se ven disminuidas las enzimas pancreáticas. Este hecho provoca signos de malnutrición y malabsorción.

El diagnóstico de la enfermedad se lleva a cabo por los síntomas presentes y por el test del sudor, el cual se basa en medir la concentración de cloro presente. Este test es una prueba diagnóstica de la enfermedad.

El tratamiento actual de la fibrosis quística es mejorar los síntomas causados mediante la administración de múltiples medicamentos como antibióticos orales, antiinflamatorios, DNAasa, N-acetilcisteína y la realización de fisioterapia respiratoria para la eliminación del moco acumulado entre otros. Actualmente, el nuevo enfoque del tratamiento se centra en mejorar y remediar las causas de la enfermedad mediante el uso de nuevos fármacos tanto correctores como potenciadores del canal CFTR. Uno de los fármacos más innovadores es el ivacaftor (KALYDECO®) incluido en el grupo de los potenciadores de CFTR.

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La fibrosis quística (FQ) se trata de una enfermedad genética de carácter autosómico recesivo. En la población general, la frecuencia de individuos portadores de esta enfermedad se encuentra entre 1/25 y 1/30. La mayor prevalencia se da en la raza caucásica. La proporción es de 1:3.000 caucásicos, 1:9.200 hispanos, 1:10.900 nativos americanos, 1:15.000 afroamericanos y 1:30.000 estadounidenses de origen asiático. En España se estima una frecuencia que oscila entre 1:2.810 y 1:3.743 recién nacidos. (1) *“La FQ es la enfermedad autosómica recesiva letal más frecuente, y la peor en las poblaciones de origen europeo afectando a una media de un individuo cada 2500 nacidos vivos, por lo que aproximadamente uno de cada 25 individuos es portador heterocigoto de la enfermedad. Sin embargo, esta frecuencia es variable en función de la zona geográfica y origen étnico de los individuos”*. (2)

### LA PROTEÍNA CFTR

Esta enfermedad se produce por una alteración en el gen que codifica para la denominada proteína CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), la cual consta de 1480 aminoácidos. Dicha secuencia de genes está localizada en el brazo largo del cromosoma 7. El gen consta de 27 exones y se extiende sobre 250 kb (7q31) dando lugar a un RNA mensajero de 6,5 kb. (2)

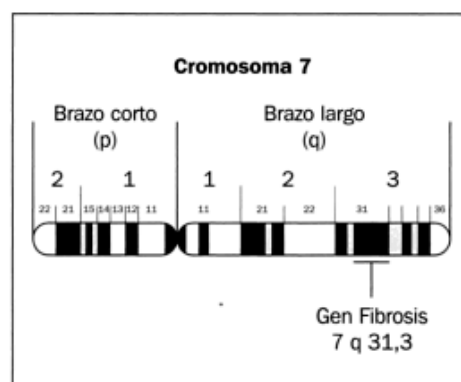
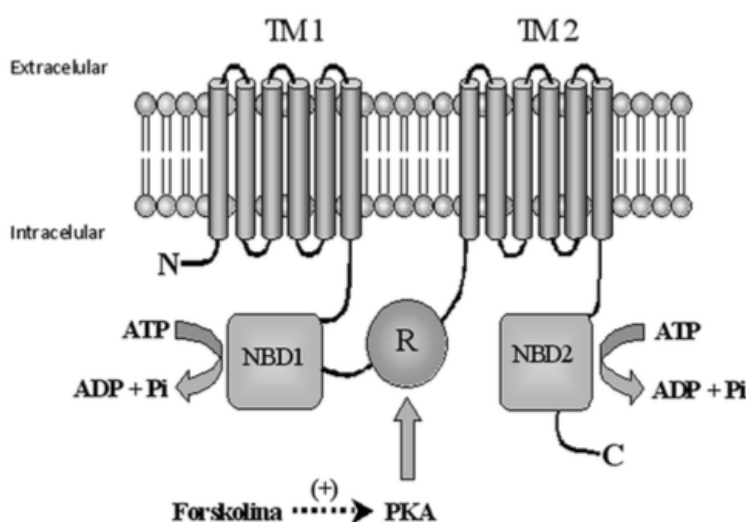


Figura 1: Localización cromosómica del gen de la FQ en el brazo largo del cromosoma 7

El CFTR da lugar a un canal transmembrana de iones cloro dependiente de AMPc, que se encuentra en las células epiteliales de las glándulas seromucosas secretoras



localizadas en diferentes órganos como pulmón, páncreas, intestino...

La proteína CFTR se sintetiza en el retículo endoplasmático (RE) y después pasa al aparato de

Golgi donde es glicosilada y sufre un plegamiento. En ese momento pasa al citoplasma con la ayuda de proteínas “chaperonas” y se localiza en la membrana apical de los epitelios secretores de las glándulas exocrinas. Tanto en la síntesis, como en el plegamiento y degradación participan muchas moléculas colaboradoras. Todo el conjunto es conocido como “CFTR interactoma”.

Dicha proteína está compuesta por dos dominios transmembrana (MSD1 y MSD2), con seis subdominios transmembrana helicoidales (TM), dos dominios enlazadores de nucleótidos (NBD1 y NBD2) y un dominio regulador R. Un total de cinco dominios. Esto es peculiar ya que la mayoría de los canales de este tipo únicamente cuentan con cuatro dominios. La principal diferencia cae en el dominio regulador. Las modificaciones en dicho dominio son las que controlan el flujo de los iones cloruro a través de la membrana.

La CFTR es un canal cuya apertura y cierre está controlado por estímulos hormonales, cuyo efecto se ejerce elevando la concentración intracelular de AMPc. El AMPc activa una proteína quinasa A, la cual a su vez fosforila a otras proteínas que son activadas o inactivadas por esta fosforilación.

### **MUTACIONES DE LA PROTEÍNA**

Desde el descubrimiento del gen CFTR se han descrito más de 1200 mutaciones, de las que únicamente 5 (excluyendo la DF508) se encuentran en más de 1% de los casos diagnosticados. (3) La frecuencia de algunas de estas mutaciones varía entre los distintos grupos geográficos (por ejemplo la W1282X constituye el 48% de los alelos FQ de los judíos Ashkenazi pero sólo el 2% de total de alelos FQ).

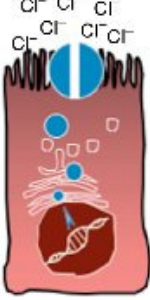


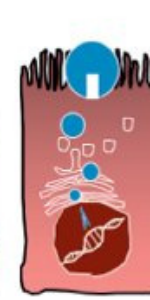


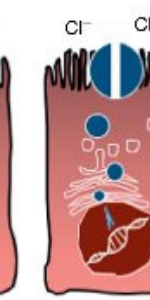
Las mutaciones presentes suelen ser mutaciones puntuales o microdelecciones, aunque también se han descrito algunos casos de delecciones grandes.

Según el consenso de la Fundación de la Fibrosis Quística de 1998 (4,5), para ser consideradas mutaciones deben cumplir con los siguientes criterios: causar cambios en la secuencia de aminoácidos que afecte severamente la síntesis y/o función de la proteína, introducir una señal de término prematura, alterar los nucleótidos de los sitios intrónicos de maduración del ARN mensajero, generar una secuencia de aminoácidos nueva que no ocurra en los genes normales de al menos 100 portadores de mutaciones para la FQ del mismo grupo étnico (6).

Las mutaciones están clasificadas en seis grupos en función del defecto funcional que causan.

- Clase I: Defecto en la síntesis de la CFTR. Se produce una síntesis defectuosa de la proteína debido a la aparición de un codón STOP en la secuencia genética. Esto produce un problema en la transcripción y se genera un ARN mensajero inestable. La consecuencia de este proceso es la ausencia de síntesis de la proteína o la síntesis de una proteína anormal e inestable. Cerca del 5 al 10% de las mutaciones del gen CFTR son debidas a este defecto de transcripción y se denominan con una X. La mutación G542X es la mutación más frecuentemente encontrada en España después de la F508del. (6)
- Clase II: Defecto en el procesamiento. Tras la traducción, la proteína sufre diferentes procesos para su terminación como la glicosilación y plegamiento en el retículo endoplasmático y aparato de Golgi. La proteína no completa adecuadamente su plegamiento ni adquiere su estructura terciaria. Esto conduce a una degradación prematura de la misma. El efecto final de la mutación es la ausencia de la proteína en la membrana apical de las células. Estas mutaciones son las más frecuentes encontrándose en un 70% de los pacientes. A esta clase pertenece la mutación F508del que es la mutación con mayor prevalencia en todos los grupos étnicos. (7)
- Clase III: Defecto en la regulación. La regulación de la función de la proteína CFTR es la fosforilación/defosforilación. Se produce un ciclo normal de la proteína pero ante la resistencia de la fosforilación se produce una disminución en la actividad. La mutación *G551D*, la más frecuente de las mutaciones de clase III, es una mutación de cambio de sentido que consiste en la sustitución en la posición 551 del aminoácido glicina por ácido aspártico dando lugar a una reducción en la actividad del canal, esto es, del tiempo en que el canal permanece abierto y puede transportar cloro.
- Clase IV: Defecto en la conductancia. La proteína CFTR es producida, procesada, e insertada en la membrana apical pero la conductancia a través del canal esta alterada aunque conserva cierta función residual. Entre las mutaciones más frecuentes de la clase IV se encuentran la R117H, R347P y la R334W.

- Clase V: Defecto parcial en la producción o en el procesamiento (ensamblaje). Son mutaciones que afectan a la estabilidad del RNA mensajero. Se produce una disminución en la síntesis de la proteína y una reducción de la proteína activa. Algunas mutaciones frecuentes como la 2789+5G→A o la 3849+10kbC→T, pertenecen a esta clase.
- Clase VI: Defecto en la estabilidad. Son mutaciones que alteran la estabilidad de la proteína madura. Se encuentran afectadas las propiedades reguladoras del CFTR sobre otros canales de iones.

Clase de mutación						
Normal	I	II	III	IV	V	VI
						
Defecto molecular	No síntesis	Bloqueo procesamiento	Bloqueo de regulación	Reducción de conducción	Síntesis reducida	Vida media reducida
Alteración funcional	No se sintetiza proteína	Defecto de plegamiento	Defecto de apertura canal	Defecto transporte iones	Descenso síntesis proteína	Descenso vida media proteína
Principales mutaciones	Gly542X Trp128X Arg553X 621+1G→T	Phe508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbC→T 2789+5G→A 3120+1G→A 5T	4326delTC Gln1412X 4279insA

La mutación más frecuente (hasta el 70% de los pacientes con FQ) es la delección en la posición 508 dando lugar a una ausencia del aminoácido fenilalanina (F508del).

Alrededor del 5% de pacientes con FQ presentan una mutación de clase III y cerca del 4% de ellos corresponden a la mutación G551D (8). Esta frecuencia es mayor en poblaciones de origen celta como la australiana o la irlandesa, en donde la prevalencia de la mutación *G551D* se estima en torno al 6.9% y 5.5% respectivamente. En cambio, es menor entre pacientes con FQ originarios del centro de Europa (9).



Como consecuencia de la mutación en la proteína CFTR se produce una alteración en las glándulas exocrinas afectadas. Esto conduce a un defecto en el transporte de iones cloro en dichas localizaciones. Las glándulas exocrinas producen, por tanto, un moco más viscoso y deshidratado, el cual da lugar a la obstrucción de los conductos glandulares. Este hecho es el causante de las manifestaciones clínicas de la enfermedad

### **MANIFESTACIONES CLINICAS**

Las manifestaciones clínicas más importantes son pulmonares y gastrointestinales, aunque se ven afectados otros procesos orgánicos. La afectación pulmonar es la primera causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ (10). Las manifestaciones de las vías respiratorias están presentes en más del 90% de los pacientes con FQ. (11)

En el árbol respiratorio, la acumulación de moco favorece la obstrucción bronquial y las infecciones respiratorias. Las infecciones reiteradas producen un deterioro progresivo de la función pulmonar pudiéndose producir bronquiectasias de forma frecuente. Además las infecciones estimulan la inflamación atrayendo tanto leucocitos como neutrófilos. La destrucción de éstos produce un incremento de la viscosidad de las secreciones ya que liberan su contenido en DNA. La radiografía de tórax puede mostrar zonas de enfisema pulmonar, pulmones hiperinsuflados, diafragmas aplanados y atelectasias lobulares. Pueden producirse complicaciones en fases avanzadas de la enfermedad como neumotórax, hemoptisis, insuficiencia respiratoria y cor pulmonale (principal causa de muerte en estos pacientes)

En el aparato digestivo, es la afectación pancreática la que causa la sintomatología aunque se ve afectado también el intestino delgado y el árbol biliar. La afectación del páncreas es progresiva y deriva en la insuficiencia pancreática. Este suceso conlleva a una malabsorción, retraso en el crecimiento y signos de malnutrición. La insuficiencia pancreática exocrina se observa en un 80-90% de los pacientes. La secreción pancreática compuesta por cloro, bicarbonato y agua se encuentra disminuida y además deshidratada causando, por tanto, secreciones viscosas que dan lugar a las manifestaciones clínicas. Un ejemplo claro es el íleo meconial en los recién nacidos con FQ, el cual es una manifestación precoz casi patognomónica. En adultos puede



producirse una obstrucción intestinal similar al íleo meconial. Para su tratamiento se administra N-acetil-cisteína oral o en forma de enemas.

Además existe una intolerancia a los hidratos de carbono en el 30-40% de los pacientes con FQ y diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ) en un 1-2% de los casos. Esta prevalencia aumenta con la edad (2% en niños, 19% en adolescentes y 40-50% en adultos). La DRFQ es otro resultado de la insuficiencia pancreática caracterizada por un estado de insulina deficiente. La DRFQ está relacionada con las mutaciones de clase I, II y III las cuales son consideradas de mayor gravedad.

Esta patología es una comorbilidad muy frecuente y tiene un comienzo insidioso. La mayoría de los pacientes no presentan síntomas. El criterio diagnóstico es la sobrecarga oral de glucosa (SOG). La determinación de la glucosa en ayunas no tiene demasiado valor clínico ya que se considera que es un proceso tardío. Es muy importante porque la DRFQ disminuye la supervivencia de los pacientes.

Para el tratamiento de esta patología no están recomendados los antidiabéticos orales y se opta por otras opciones como:

1. Suplementos adecuados de enzimas pancreáticas administrados antes de la ingesta para optimizar el reemplazo enzimático,
2. Incretinas que enlentecen el vaciado gástrico e inhiben su degradación
3. Drogas que intervienen en CFTR como correctores y potenciadores del gen.

Las enzimas pancreática también se ven disminuidas, es por este motivo por lo que estos pacientes suelen llevar como tratamiento dichas enzimas. Además la concentración sérica de tripsinógeno está elevada cuando existe destrucción pancreática (fases iniciales) y disminuida en las fases avanzadas.

Más del 95% de los varones con FQ son estériles aunque los testículos no se ven afectados debido a la ausencia de epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales.

## DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes son diagnosticados en los primeros años de vida, pero hasta un 3% de los pacientes el diagnóstico se establece después de los 18 años. Es por esto, por que lo que la FQ se consideró una enfermedad pediátrica. Cuando la FQ es diagnosticada en la edad adulta la presentación de la enfermedad es diferente. (11) Aparecen con frecuencia manifestaciones respiratorias pero escasamente manifestaciones digestivas y presentan una mejor conservación de la función pulmonar y, por tanto, mejor pronóstico.

Principalmente el diagnóstico se basa en los criterios clínicos y en el aumento de la concentración de electrolitos en sudor, especialmente el cloro. El aumento de cloro en el sudor se produce porque en las glándulas sudoríparas no se puede reabsorber el cloro. Dado que existen coincidencias y solapamientos con otros síndromes causados por mutaciones en otros genes, deben descartarse otros trastornos que pueden ser la causa de los síntomas. Por este motivo el denominado “test del sudor” sigue siendo un método diagnóstico para la detección de FQ (12). Este test se realiza mediante iontoforesis de pilocarpina. Un valor de 60 mmol/l de cloro o superior en el sudor es diagnóstico de FQ. Sin embargo, para que sea fiable se debe disponer de al menos 100 mg de sudor y no se puede realizar durante la primera semana de vida.

Según la OMS (1995) existen unos criterios de sospecha diagnóstico en pacientes con FQ según la edad de presentación:

<b>Recién Nacidos.</b>	-Íleo meconial
<b>Lactantes</b>	-Ictericia neonatal prolongada (colestásica)
<b>menores</b>	-Síndrome de edema, anemia, desnutrición y dermatitis
	-Esteatorrea, síndrome de malabsorción
	-Vómitos recurrentes
	-Incremento ponderal inadecuado
	-Sabor salado de la piel

<b>Lactantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tos y/o sibilancias recurrentes o crónicas que no mejoran con tratamiento Neumonía recurrente/crónica</li> <li>-Retardo del crecimiento</li> <li>-Diarrea crónica</li> <li>-Prolapso rectal</li> <li>-Sabor salado de piel</li> <li>-Hiponatremia e hipocloremia crónicas</li> <li>-Historia familiar de FQ o muerte en hermanos con síntomas sugerentes</li> </ul>
<b>Preescolares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tos crónica con o sin expectoración purulenta, sin respuesta a tratamiento</li> <li>-Sibilancias crónicas inexplicadas, sin respuesta a tratamiento</li> <li>-Incremento deficiente de peso y talla</li> <li>-Pólipos nasales</li> <li>-Prolapso rectal e invaginación intestinal</li> <li>-Diarrea crónica</li> <li>-Hipocratismo digital</li> <li>-Hiponatremia e hipocloremia crónicas</li> <li>-Hepatomegalias o enfermedad hepática inexplicada</li> </ul>
<b>Escolares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Síntomas respiratorios crónicos inexplicados</li> <li>-<i>Pseudomonasaeruginosa</i> en secreción bronquial.</li> <li>-Sinusitis crónica, poliposis nasal</li> <li>-Bronquiectasias</li> <li>-Síndrome de obstrucción intestinal distal</li> <li>-Prolapso rectal, hepatomegalia</li> <li>-Intolerancia a la glucosa, diabetes</li> </ul>

<b>Adolescentes y adultos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Enfermedad pulmonar supurativa crónica e inexplicada</li> <li>-Hipocratismo digital</li> <li>-Dolor abdominal recurrente</li> <li>-Pancreatitis</li> <li>-Síndrome de obstrucción intestinal distal</li> <li>-Cirrosis hepática e hipertensión portal</li> <li>-Retardo del crecimiento</li> <li>-Esterilidad masculina con azoospermia</li> <li>-Disminución de la fertilidad en mujeres</li> <li>-Intolerancia a la glucosa, diabetes</li> </ul>
-------------------------------	--

## **TRATAMIENTO**

Hasta el momento el tratamiento de la FQ consistía en el manejo de la sintomatología y signos derivados de la alteración en la actividad de la proteína CFTR destacando las manifestaciones pulmonares y gastrointestinales. Se basa en mejorar y prevenir la obstrucción bronquial, tratar las infecciones pulmonares y mejorar la nutrición.

Las posibilidades terapéuticas actuales son: (13)

### **Gen mutado**

Terapia génica

### **Proteína anómala**

Terapia reparadora de la proteína

### **Transporte de iones alterado**

Agentes secretagogos del cloro (ATP, UTP).  
Bloqueantes del canal del cloro (amilorida)

### **Drenaje de secreciones**

Fisioterapia respiratoria  
DNAasa

### **Obstrucción del flujo aéreo**

Broncodilatadores

### **Inflamación bronquial**

Corticoides orales e inhalados

	Ibuprofeno/macrólidos
	Antiproteasas
<b>Infección bronquial</b>	Antibióticos orales; endovenosos; inhalados
<b>Lesión pulmonar irreversible</b>	Trasplante pulmonar

Para el tratamiento de las manifestaciones pulmonares destaca la fisioterapia respiratoria para favorecer la expulsión del moco acumulado. Además se administran broncodilatadores inhalados y antiinflamatorios. Cabe destacar la gran importancia del tratamiento de las infecciones respiratorias mediante antibioticoterapia.

Se debe tener en cuenta que las bacterias presentes en el árbol respiratorio cambian a lo largo de la vida. En edades tempranas es frecuente la presencia de *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*. Según se va creciendo destaca la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*. (14)

Para el tratamiento de la clínica digestiva es de vital importancia una alimentación adecuada. Destacan los triglicéridos de cadena media y el aporte de vitaminas liposolubles ya que su absorción se encuentra disminuida. También se deben administrar enzimas pancreáticas en muchos de los casos en forma de microesferas con cubierta entérica para evitar su inactivación en el estómago por el pH ácido.

El ácido ursodesoxicólico es útil en la disminución de la colestasis en pacientes con compromiso hepático.

Hoy en día se apuesta por actuar en la causa de los síntomas potenciando la función de la proteína defectuosa CFTR. Destaca el fármaco ivacaftor (KALYDECO®). En referencia a la Circular 8/1991, del Insalud, de 23 de abril, se adjudica a los Servicios de Farmacia Hospitalaria la dispensación de medicamentos a los pacientes hemofílicos con marcadores VIH positivos y a los pacientes de FQ. Por ello, los Servicios de Farmacia Hospitalaria dispensan la totalidad de los medicamentos que necesitan estos pacientes con referencia

## OBJETIVOS

---

- Realizar una revisión bibliográfica sobre la fibrosis quística incluyéndose su fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.
- Revisión del tratamiento habitual llevado a cabo en los pacientes con FQ y realizar una revisión sobre fármacos novedosos y su investigación para un nuevo enfoque en el tratamiento de la enfermedad, concretamente en el medicamento ivacaftor.
- Revisar las mutaciones de los pacientes de FQ a los que se dispensa la medicación en el Hospital Universitario de La Princesa desde el Servicio de Farmacia.

## METODOLOGÍA

---

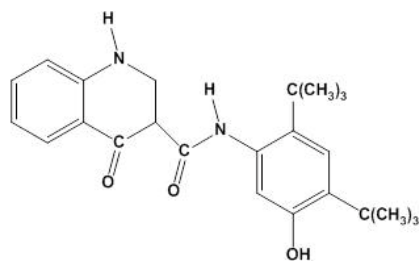
Revisión bibliográfica en diferentes fuentes primarias (artículos publicados en diferentes revistas científicas), secundarias (pubmed) y terciaria (libros impresos y online).

Además se ha utilizado la base de datos de la intranet del Hospital Universitario de La Princesa para consultar las mutaciones de los pacientes tratados de FQ.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

La novedad en el tratamiento de la FQ es centrarse en mejorar los puntos que causan la



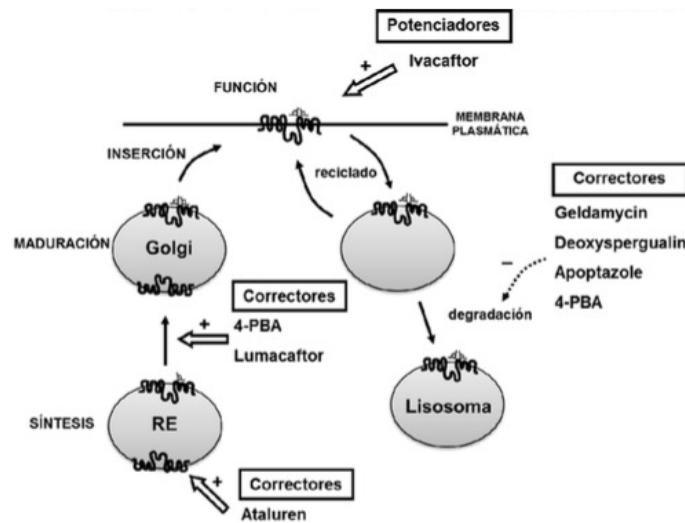
IVACAFTOR (KALYDECO®)

N-(2,4-di-terbutil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-caboxamida

enfermedad y no únicamente en los síntomas que ésta genera. Un fármaco de gran interés y el cual está presentando muy buenos resultados es el ivacaftor (KALYDECO®)

Se trata de un potenciador de la proteína CFTR el cual ha sido estudiado en células modificadas para expresar la proteína *CFTR* alterada como consecuencia de la mutación *G551D*. En estos ensayos, ivacaftor incrementó el tiempo de apertura del canal y el transporte de cloro, es decir, aumento la probabilidad de apertura del CFTR (15). Los

potenciadores como el ivacaftor son compuestos de quinolinacarboxamida que mejoran la funcionalidad del canal, mientras que los correctores producen un aumento en el número de canales en la membrana ya que disminuyen la degradación del mismo o promueven su maduración.



El fármaco ivacaftor está autorizado y financiado para el tratamiento de la FQ en pacientes de 6 años de edad y mayores con la mutación **G551D** en el gen CFTR (16). Además también está indicado en pacientes con FQ con una de las siguientes mutaciones de clase III: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R. Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística deben prescribir Kalydeco y solo a los pacientes con presencia confirmada de una de las nueve mutaciones.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) de Kalydeco cifra (basándose en fuentes diversas) que el número de pacientes con este tipo de mutación es de 1.083 en la Unión Europea y de 16 en España. El artículo de Estivill et al (17) sugiere que,

efectivamente, el número de pacientes en España que tiene una mutación *G551D* en un alelo del *CFTR* es limitado.



Este medicamento pertenece al grupo farmacoterapéutico “otros productos del sistema respiratorio”, código ATC: R07AX02. Ivacaftor está disponible en comprimidos recubiertos con película de

150 mg. La posología recomendada es 150 mg cada 12 horas y tomándolo junto con comidas ricas en grasas ya que éstas aumentan su exposición sistémica.

Tanto ivacaftor como sus metabolitos M1 (hidroximetilivacaftor, el cual posee un sexto de la actividad total y se considera metabolito activo) y M6 (carboxilato de ivacaftor que tiene menos de una cincuentava parte de la potencia del ivacaftor y no se considera farmacológicamente activo) se unen a proteínas plasmáticas aproximadamente el 99% aunque no se fija a los eritrocitos humanos

Ivacaftor se elimina fundamentalmente por vía biliar. La cantidad de ivacaftor inalterado y metabolitos que se excretan en orina es aproximadamente del 5%.

Los inhibidores del isoenzima CYP3A4 producen un aumento significativo del AUC de ivacaftor. En caso de que se deba administrar, se recomienda espaciar la dosis de ivacaftor a un comprimido de 150mg dos veces a la semana. Cuando se administra con inhibidores moderados del CYP3A4 la dosis se debe reducir a 150mg al día. El ivacaftor y su metabolito M1 pueden inhibir el CYP3A y la glicoproteína P (gp-P).

Kalydeco se comparó con placebo en dos ensayos clínicos pivotaes en los que participaron 219 pacientes con fibrosis quística que presentaban la mutación G551D.(18) Uno de los estudios se realizó en pacientes mayores de 12 años y el otro en pacientes de edades comprendidas entre los 6 y los 12 años. El peso corporal mínimo para participar en los estudios fue de 15 kg. Los pacientes de ambos estudios se aleatorizaron para recibir 150mg de ivacaftor o placebo cada 12 horas con alimentos de contenido graso durante 48 semanas, además de los tratamientos que ya tuviesen prescritos para su enfermedad.

El criterio principal de valoración de la eficacia se basó en las mejoras en el porcentaje de FEV1 previsto de los pacientes. La variable principal de eficacia se evaluó a las 24 semanas de tratamiento. Para comprobar la durabilidad de la respuesta esta se evaluó también a las 48 semanas de tratamiento.

En otro ensayo clínico se investigó la eficacia de ivacaftor en pacientes con fibrosis quística debida a diversas mutaciones distintas de la mutación G551D. En el estudio participaron 39 pacientes mayores de 6 años y se comparó ivacaftor con un placebo.

Ivacaftor mejoró eficazmente la función pulmonar en pacientes con FQ con la mutación G551D. Después de 24 semanas de tratamiento, los pacientes de 12 o más años de edad que tomaron ivacaftor presentaron una mejora en el porcentaje previsto de VEF1 de 10,6 puntos porcentuales más que aquellos que tomaron placebo. Se observaron resultados similares en pacientes de entre 6 y 11 años de edad, para quienes el



tratamiento de ivacaftor supuso una mejora de 12,5 puntos porcentuales más que con el placebo. Este cambio se mantuvo en el tiempo hasta las 48 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes que recibieron ivacaftor fueron dolor abdominal (15,6%), diarrea (12,8%), mareos (9,2%), exantema (12,8%), reacciones en las vías respiratorias altas (63,3%, que incluyen infección de la vía respiratoria superior, congestión nasal, eritema faríngeo, dolor orofaríngeo, rinitis, congestión de los senos paranasales y nasofaringitis), cefalea (23,9%) y aislamiento de bacterias en el esputo (7,3%). En el grupo ivacaftor se notificó una reacción adversa grave que consistió en dolor abdominal.

Con todos estos datos de los estudios clínicos se puede considerar al ivacaftor como un fármaco bien tolerado por pacientes tratados. Sin embargo, el CHMP indicó que los datos sobre los efectos a largo plazo del medicamento son limitados y la empresa debe presentar más datos sobre ello.

Existe un estudio en el que un paciente con DRFQ consigue superarla tras iniciar el tratamiento con el fármaco ivacaftor. (19). Se trata de una mujer de 25 años diagnosticada con FQ que presenta una mutación F508del/G551D. Además sufre de insuficiencia pancreática y fue diagnosticada 6 años antes de DRFQ previo tratamiento con ivacaftor, la cual era controlada mediante insulina. A los 9 meses de comenzar el tratamiento, se pudo reducir la dosis de insulina administrada hasta retirarla por completo 4 meses más tarde. Además a los 25 meses del tratamiento, su test del sudor disminuyó su valor y su masa corporal aumentó.

Ante este hecho, se decidió estudiar un grupo de pacientes cuyos resultados observaron que el tratamiento con este fármaco puede prevenir el desarrollo de DRFQ y mejorar la respuesta a la insulina.

De todos los pacientes de FQ tratados en el Hospital Universitario La Princesa de Madrid se ha observado que un paciente podría beneficiarse del tratamiento con ivacaftor ya que posee la mutación G511D.

## CONCLUSIONES

---

Las nuevas investigaciones para el tratamiento de la FQ suponen un avance que era necesario para mejorar el tratamiento y pronóstico de estos pacientes, para ello se deben corregir las causas que provocan la enfermedad y no solamente tratar sus consecuencias.

La aparición de nuevos medicamentos como el ivacaftor supone una mejora destacable en estos pacientes y los beneficios obtenidos deberían ser motivo suficiente para favorecer el estudio de nuevos mecanismos de acción en futuros tratamientos.

El desarrollo de medicamentos que actúan en la causa y que mejoren las manifestaciones clínicas de la enfermedad disminuirían la cantidad de medicamentos que deben de ser administrados. Este hecho podría suponer un punto a favor en la adherencia de estos pacientes puesto que actualmente el número de fármacos que utilizan es muy elevado.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Federación Española contra la Fibrosis Quística. Libro blanco de atención a la fibrosis quística. Valencia. Federación Española contra la Fibrosis Quística: Valencia; 2002.
2. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. Disponible en: <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/CistFibID30032SS.html>
3. Cystic Fibrosis Mutation Database: Disponible en: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>
4. Mata F. Fibrosis Quística del Adulto. Correlación genotipo-fenotipo pulmonar [Tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2006.
5. Casals T, Ramos MD, Gimenez J. High heterogeneity for cystic fibrosis in spanish families: 75 mutations account for 90% of chromosomes. *Hum Genet* 1997; 101:365- 70.
6. Genexctstick: Investigación mundial de la fibrosis quística [<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>] (Revisado en julio del 2008) □
7. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest*. 2012;142:718-24.9.
8. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in

patients withcystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med. 2011;365:1663-72.

9. Illek B, Zhang L, Lewis NC, Moss RB, Dong JY, Fischer H. Defectivefunction of thecystic fibrosis-causingmissensemutation G551D isrecoveredbygenistein. Am J Physiol. 1999;277:C833-9.

10. Boyle MP, De Boeck K. A new era in thetreatment of cystic fibrosis: correction of theunderlying CFTR defect. LancetRespirMed. 2013;1(2):158-63.

11. J. RodésTeixider, J. Guardia Massó. Medicina Interna. Volumen I. 2ª edición. 2004. Pág. 1026-1027; 1386-1390.

12. Mattar AC, Leone C, Rodrigues JC, Adde FV. Sweatconductivity: Anaccuratediagnostic test forcystic fibrosis? J CystFibros 2014 Jan 30. pii: S1569-1993(14)00004-6. doi: 10.1016/j.jcf.2014.01.002. [Epubahead of print]

13. M. Cruz. Tratado de pediatria.. Océano Pag. 1359

14. Esteban Valverde Molina. Farmacia Pediátrica hospitalaria. Elsevier; 2011

15. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airwayepithelialcellfunction in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. ProcNatlAcadSci USA. 2009;106:18825-30.

16. Ficha técnica Kalydeco disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/112782001/FT\\_112782001.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/112782001/FT_112782001.pdf)

17. Xavier Estivill, ConsolBancells, Cristina Ramos, and theBiomed CF MutationAnalysisConsortium. GeographicDistribution and Regional Origin of 272 Cystic Fibrosis Mutations in EuropeanPopulations. Human Mutation 1997;10:135-154

18. Kalydeco Informe Público de Evaluación disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002494/human\\_med\\_001575.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002494/human_med_001575.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

19. Hayes et al. Am J RespirCritCareMed 2014; 190:590-91. Resolution of cystic fibrosis related diabetes withivacaftorthrapy